



Abb. 1: 3D-gerenderte Darstellung von Krebszellen.

Bildgebende Verfahren

Personalisierte Medizin: die Rolle der molekularen Bildgebung

Es ist heute in der medizinischen Bildgebung möglich, auf der Ebene der Moleküle Krankheiten sichtbar zu machen und im Sinne der personalisierten Medizin individuelle, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapien einzuleiten. Insbesondere bei Alzheimer, Krebserkrankungen und in der Kardiologie werden diese medizintechnischen Methoden erfolgreich eingesetzt.

VON MARKUS SCHWAIGER

DER BEGRIFF „personalisierte Medizin“ beschreibt eine moderne Entwicklung in der Medizin, die darauf abzielt, zielgerichtete therapeutische Ansätze an die spezielle Situation eines individuellen Patienten anzupassen. Mit Medikamenten, die insbesondere bei Krebserkrankungen molekulare Signalwege adressieren, wurde der Begriff „personalisierte Medizin“ in die Klinik eingeführt.

Bei Krebserkrankungen gibt es eine große Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes „Krebs“, das sich von Patient zu Patient unterscheidet. Das Zusammenspiel von genetischen Veränderungen (z. B. Mutationen) und biologischer Adaption führt zu verschiedenen „Phänotypen“ derselben Krankheit. Es hat sich gezeigt, dass bei der konventionellen Krebstherapie nur ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten auf die empfohlene Standardtherapie ansprechen. Durch eine bessere Charakterisierung der einzelnen Patienten erhofft man sich deshalb, eine höhere Ansprechrate zu erzielen. Die Hypothese ist, dass man eine Behandlung gezielt an das persönliche

Abb. 2: Das Klinikum rechts der Isar der TU München erhielt 2010 einen modernen Magnetresonanztomographen mit integriertem Positronen-Emissions-Tomographen (MR-PET) für die molekulare Bildgebung.



Profil eines Patienten anpassen kann, wenn man in seinem Körper therapeutische Zielstrukturen mithilfe diagnostischer Methoden (Biomarker) identifiziert.

Um diese Hypothese zu verwirklichen, benötigt die Medizin Methoden, die es erlauben, die Zielstrukturen entweder durch Gewebeanalyse, durch Blutproben oder durch Bildgebung darzustellen. Die am häufigsten angewandte Methode zur Charakterisierung von Erkrankungen ist die bioptische Entnahme von Gewebe und dessen histologische Untersuchung. Durch spezielle Färbeverfahren können die einzelnen Proteine an der Oberfläche von Tumorzellen im Mikroskop sichtbar gemacht werden. Dadurch wird es möglich, eine gezielte Medikation auszuwählen, die auf das individuelle Profil des einzelnen Patienten eingestellt ist. Der Nachteil des bioptischen Verfahrens ist jedoch, dass nur ein kleiner Teil des Gewebes entnommen wird und dadurch eine ungenaue Klassifikation erfolgt, da das Tumorgewebe sehr heterogen sein kann. Daher ist es ein wichtiger Fortschritt, durch moderne Bildgebungsverfahren, die den ganzen Körper dreidimensional abbilden, ein „Gesamtbild“ der Tumorerkrankung erstellen zu können.

Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung hat sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert. Die strukturelle Erfassung von Organen und Gewebeeigenschaften durch die Röntgentechnologie wurde ergänzt durch Verfahren wie Ultraschall und Kernspintomographie. Mit diesen Methoden kann man ohne Einsatz von Strahlung Gewebecharakterisierungen durchführen und strukturelle Veränderungen nicht-invasiv und ohne Strahlenrisiko für den Patienten erfassen. Bei einer weiteren Untersuchungsmethode, der Szintigraphie, benützt man radioaktiv markierte Moleküle, um bestimmte Zellen positiv zu markieren und dadurch ihre Verteilung im Körper sichtbar zu machen (Tracermethoden). Dieser sehr sensitive Ansatz entspricht dem therapeutischen Konzept der personalisierten Therapie, also der spezifischen Identifizierung, Sichtbarmachung und Behandlung von individuel-

len biologischen Zielstrukturen bei einem einzelnen Patienten. Diese sogenannte „molekulare Bildgebung“ konzentriert sich auf die Darstellung von Zelloberflächenproteinen, die für bestimmte Krankheitsprozesse spezifisch sind. In diesem kurzen Übersichtsartikel möchte ich Beispiele der molekularen Bildgebung darstellen und einen Ausblick auf die zukünftige Weiterentwicklung dieser Methoden geben.

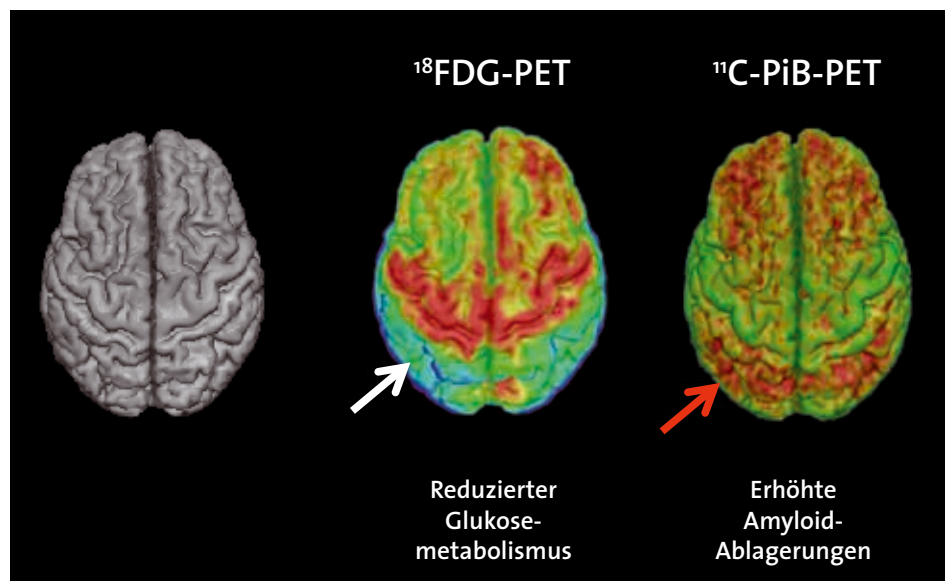
Kombinierte Verfahren

Neben den technischen Fortschritten verschiedener bildgebender Methoden wurden in den letzten Jahren auch Verfahren entwickelt, die unterschiedliche diagnostische Verfahren kombinieren („multimodale“ Bildgebung). Das hierfür prominenteste Beispiel ist die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, abgekürzt PET/CT genannt. Mit dieser Methode lassen sich strukturelle Veränderungen mit sehr hoher räumlicher Auflösung durch das CT erfassen, darüber hinaus werden molekulare Signale durch die PET dargestellt. Im weiteren Verlauf werden diese beiden Informationen überlagert, sodass man die molekularen Prozesse anatomisch genau zuordnen kann. Es sind gerade diese Methoden, die die Umsetzung der molekularen und personalisierten Medizin in der Zukunft unterstützen werden.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erfordert eine intravenöse Injektion von Radiopharmazeutika, die sich mit hoher Affinität an die gewünschte Zielstruktur binden und damit eine spezifische Darstellung dieser Struktur ermöglichen. Das Prinzip wird heute auf verschiedensten klinischen Gebieten angewandt, vor allem aber in der Neurologie, Onkologie und Kardiologie.

Molekulare Bildgebung bei Alzheimer

In der Neurologie wird die Methode eingesetzt, um neurodegenerative Prozesse frühzeitig zu identifizieren. So werden z. B. bei der Alzheimerschen Erkrankung Proteine, sogenannte Amyloid-Plaques, im Gehirn abgelagert, die durch diese Tracermethode visualisiert werden können. Mithilfe der molekularen Bildgebung kann folglich der Krankheitsprozess, also die regionale Ablagerung von Amyloid, bildlich



dargestellt werden. Diese Ablagerung findet früh im Krankheitsprozess der Alzheimerschen Erkrankung statt, und zwar vor dem Auftreten von krankheitsspezifischen Symptomen. Wenn man sie identifiziert, kann man frühzeitig Risikopatienten diagnostizieren, die später in ihrem Leben mit hoher Wahrscheinlichkeit die Alzheimersche Erkrankung entwickeln werden.

Abbildung 3 zeigt PET/MR-Aufnahmen, die den regionalen Stoffwechsel (FDG-PET) und Amyloid-Ablagerungen (PiB-PET) in einem Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung darstellen. Im Gegensatz zum Gehirn eines gesunden Menschen ist die Erkrankung mit einer hohen Aufnahme des an das Amyloid bindenden Radiopharmazeutikums verbunden. Diese Methode wird zurzeit weltweit klinisch eingesetzt, zeigt aber auch die ethischen Konsequenzen von krankheitsspezifischen Biomarkern auf: Da es derzeit keine erfolgreiche Therapie zur Verhinderung oder Verlangsamung der Alzheimerschen Krankheit gibt, erlaubt es diese Diagnostik nur, Patienten zu identifizieren, die höchstwahrscheinlich an dieser Erkrankung leiden werden. Das bedeutet, der diagnostische Gewinn für die Patienten ist sehr gering. Auf der anderen Seite ermöglicht es diese Bildgebung aber, mit hoher Genauigkeit ein niedriges Risiko für das Entstehen einer Alzheimerschen Erkrankung darzustellen: Wenn durch die Positronen-Emissions-Tomographie keine Ablagerungen entdeckt werden, ist die Wahrscheinlichkeit einer späteren Alzheimer-

Abb. 3: PET-Aufnahmen der Verteilung von Glukosemetabolismus (Mitte) und Amyloid-Ablagerungen (rechts) in einem Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung. Die Tracerspeicherung wurde auf eine 3D-Darstellung der MRT-Studie projiziert.

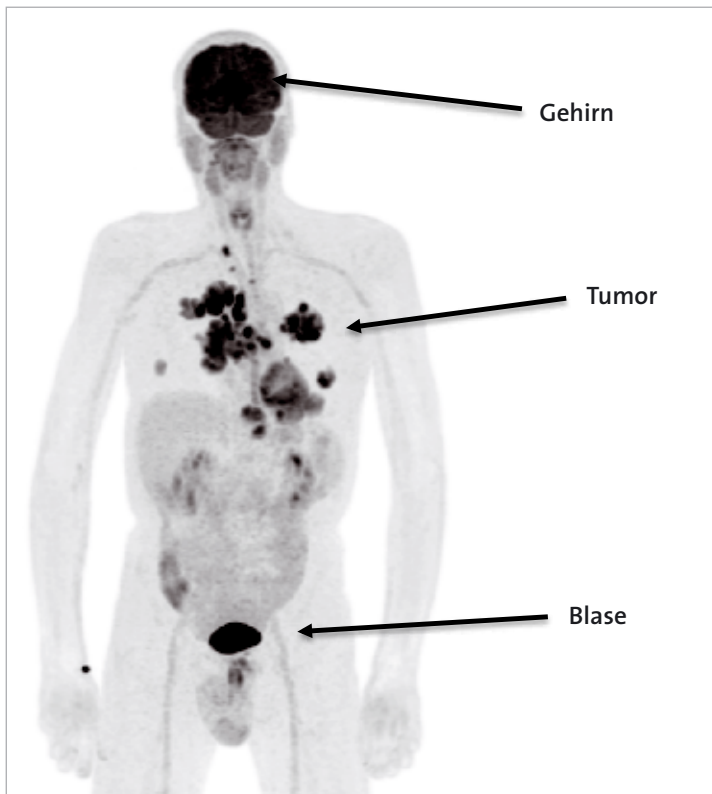


Abb. 4: Ein Beispiel für eine ^{18}F FDG PET/CT-Untersuchung. Die Speicherung von ^{18}F FDG (schwarze Regionen) korreliert mit der Stoffwechselrate für Glukose, die insbesondere im Tumor erhöht ist. Im Gehirn, dem Herzen und in der Blase ist die Speicherung von ^{18}F FDG aus physiologischen Gründen hoch.

Abb. 5: Die PSMA PET-Untersuchung zeigt eine Lymphknoten-speicherung in einem Patienten zwei Jahre nach Prostataektomie mit einem aktuellen PSA-Wert von 2,9 ng/ml (schwarze Pfeile). Links ist wiederum eine Projektion der PET-Daten durch den ganzen Körper visualisiert. Die gestrichelte Linie zeigt ebenfalls die Lage der beiden transaxialen Schichten, die rechts dargestellt sind.

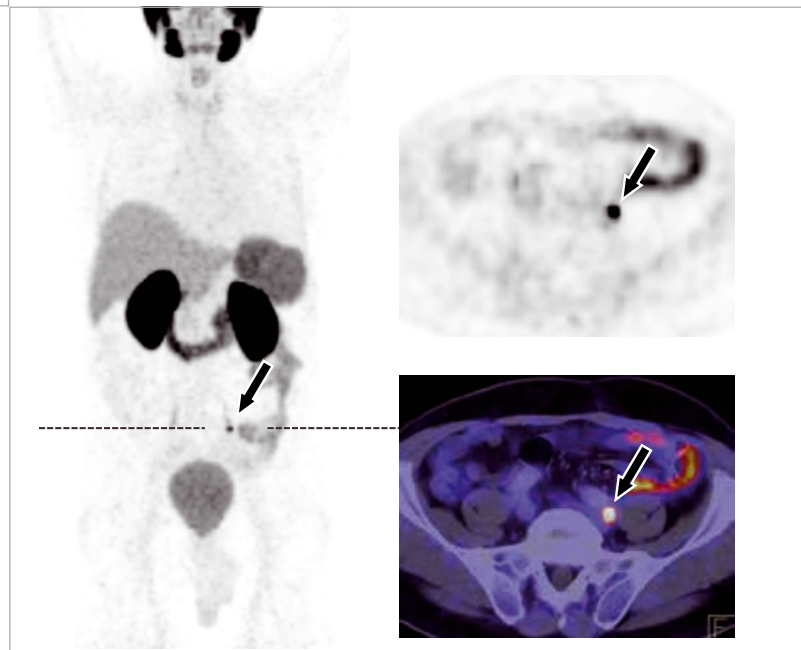
schen Erkrankung sehr gering. Es bestehen große Hoffnungen, dass mittels dieser Bildgebung bei Hochrisikopatienten eine personalisierte Medizin zur Prävention der Alzheimerschen Erkrankung durchgeführt und die Wirksamkeit von neuen Medikamenten erprobt werden kann. Nach diesem ersten Erfolg der molekularen Bildgebung bemühen sich viele Forschergruppen, weitere Radiopharmazeutika (Tau-Liganden, α -Synuclein-Liganden) zu entwickeln, die verschiedene biologische Prozesse der Neurodegeneration durch Bildgebung quantitativ erfassen lassen und bei der Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien eingesetzt werden können.

Molekulare Bildgebung bei Krebserkrankungen

Das zweite Beispiel betrifft die molekulare Bildgebung bei Patienten mit Krebserkrankung. Abbildung 4 zeigt die regionale Verteilung eines radioaktiv markierten Zuckermoleküls (^{18}F -Deoxyglukose) in einer Ganzkörperszintigraphie. Tumorgewebe hat eine

hohe Stoffwechselrate mit deutlich erhöhter Glukoseaufnahme. Daher wird diese Methode heute weltweit zum „Staging“ von Tumorerkrankungen eingesetzt. Die Aufnahme von Glukose ist jedoch nicht spezifisch für Tumorgewebe, auch normale Zellen in Muskel und Gehirn nutzen Zuckermoleküle als Energieträger. Da Entzündungszellen ebenso durch hohe Glukoseaufnahme charakterisiert sind, werden derzeit neue Marker gesucht, die sich nur im Tumor anreichern.

Erfolgreich ist die molekulare Bildgebung bei der Identifikation des Prostatakarzinoms. Diese Erkrankung ist schwer zu diagnostizieren und wird zurzeit hauptsächlich durch Blutproben (PSA) und bioptische Untersuchungen festgestellt. Außerdem führt die Entfernung der Prostata-drüse zu erheblichen Nebenwirkungen bei den betroffenen männlichen Patienten. Durch eine gezielte Diagnostik, die die individuellen Zellen des Prostatakrebses frühzeitig identifiziert, wäre es möglich, die Biopsie gezielt einzusetzen und auch das Wiederauftreten einer



solchen Erkrankung früh zu erkennen. In den letzten Jahren hat sich ein neuer Ligand, das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), in der molekularen Bildgebung durchgesetzt, mit dem spezifische Proteine der Prostatazellen nicht-invasiv dargestellt werden können.

Abbildung 5 zeigt einen Patienten mit Prostatakarzinom. Die Aufnahme des PSMA-Tracers identifiziert die Metastase des Prostatapatienten. Da es zu einer sehr hohen lokalen Anreicherung des Radiopharmazeutikums im Tumorgewebe kommt, besteht die Möglichkeit, neben der Diagnostik gleichzeitig auch therapeutisch vorzugehen: Man markiert denselben PSMA-Liganden mit einem therapeutischen Radioisotop (Lutetium-177-Betastrahler) und kann so neben der Sichtbarmachung von Metastasen auch einen therapeutischen Effekt der resultierenden regionalen Bestrahlung erzielen. Diese Kombination von diagnostischer Bildgebung und therapeutischer Anwendung derselben Substanzen wird auch als „Theranostik“ bezeichnet. Es ist davon auszugehen, dass in der nahen Zukunft weitere Beispiele dieser Kombination von Diagnose und Therapie durch einen Liganden umgesetzt werden können. Neben dem Prostatakarzinom sind bereits heute die neuroendokrinen Tumore und die Lymphomkrankungen zu nennen, bei denen theranostische Ansätze bestehen.

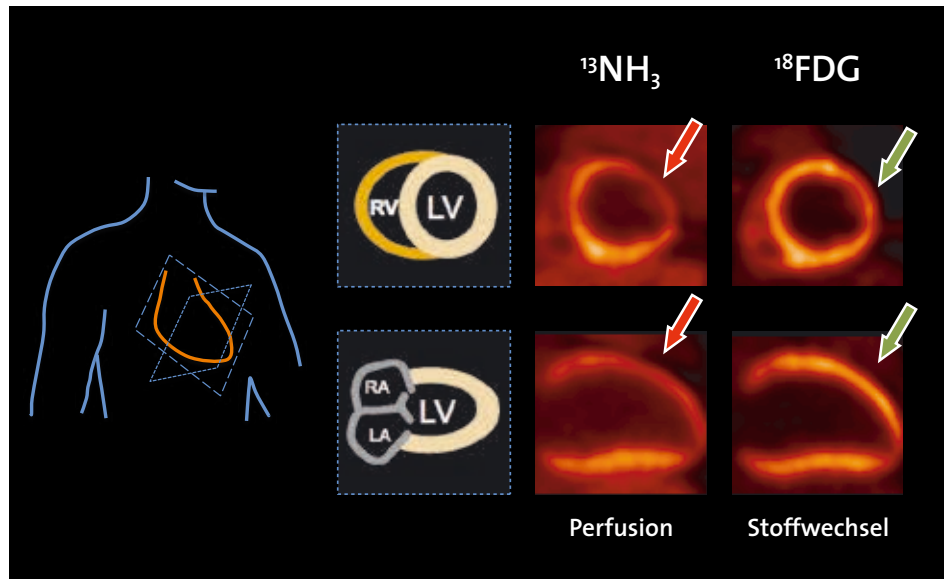


Abb. 6: Die Bestimmung der myokardialen Vitalität mittels PET kombiniert die Messung der Durchblutung des Herzmuskels (Perfusion, $^{13}\text{NH}_3$) mit der Bestimmung seines Stoffwechsels (^{18}FDG). Wenn wie im Beispiel oben eine verminderte Durchblutung mittels NH_3 (roter Pfeil) eine gute Speicherung mit FDG aufweist (grüner Pfeil), sind die Chancen auf eine funktionale Wiederherstellung dieses Herzabschnitts nach einer Bypass-Operation sehr gut.

Molekulare Bildgebung in der Kardiologie

Das dritte Beispiel, das ich erwähnen möchte, ist die Anwendung der molekularen Bildgebung in der Kardiologie. Besonders bei Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt und eingeschränkter Herzfunktion stellt sich die Frage, inwieweit der Herzmuskel noch vitale Zellen aufweist. Bei großen Narbenbereichen gibt es weniger therapeutische Möglichkeiten als bei einem reversibel geschädigten Myokard, das von einer Bypass-Operation oder Revaskularisierung profitieren könnte. Hierbei hat sich besonders der Einsatz der radioaktiv markierten Glukose bewährt, denn nur vitale Zellen können Glukose verstoffwechseln. Das bedeutet, die Aufnahme von Glukose im Gebiet einer myokardialen Verletzung weist auf den Vitalitätsstatus dieses Gewebes hin (Abb. 6). Da neben Myokardzellen auch entzündliche Zellen diese markierte Glukose aufnehmen, kann zugleich die PET eingesetzt werden, um akut und chronisch entzündliche Prozesse im Myokard darzustellen. Hier spielt wieder die multimodale Bildgebung eine Rolle, weil mit Methoden wie PET/CT und PET/MR die Funktion, die Struktur und biologische Signale

wie Stoffwechsel gleichzeitig erfasst werden können. Diese Methoden werden heute gezielt bei Patienten mit einer sehr eingeschränkten Herzfunktion angewandt, um therapeutische Möglichkeiten wie Bypass-Operation und Herztransplantation individualisiert einzusetzen. Deshalb gilt auch diese Art der molekularen Bildgebung als ein Beitrag zum Konzept der personalisierten Medizin.

Ausblick

Ich habe versucht, mit diesen drei Beispielen ein Spektrum der molekularen Bildgebung aufzuzeigen. Es ist zu erwarten, dass die Anwendung in den nächsten Jahren deutlich zunehmen wird, da man sich erhofft, durch gezielte Diagnostik und Therapie die Identifikation von Patienten, die von einer gegebenen Therapie profitieren, zu erhöhen. Die Entwicklung dieser innovativen Methoden resultiert aus der engen interdisziplinären Zusammenarbeit von Naturwissenschaftlern und Ärzten, deren Ergebnisse durch die medizintechnische Industrie in Produkte für die klinische Anwendung umgewandelt werden. Deutsche Universitäten spielen auf dem Gebiet der Medizintechnik eine führende Rolle und tragen damit wesentlich zum medizinischen Fortschritt zum Wohl der Patienten bei.

DER AUTOR

Prof. Dr. Markus Schwaiger ist Inhaber des Lehrstuhls für Nuklearmedizin der TU München und seit 2016 Ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar. Seine Forschungsschwerpunkte sind die nicht-invasive biologische Bildgebung mittels Tracermethoden sowie die Entwicklung und klinische Validierung der Positronen-Emissions-Tomographie. Er ist Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.